

VITOR NOGOCEKE SIFUENTES

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA
PROSTÁTICA GUIADA POR ULTRASSOM COM AGULHAS DE DIFERENTES
CALIBRES: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO**

BRASÍLIA

2019



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

VITOR NOGOCEKE SIFUENTES

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA
PROSTÁTICA GUIADA POR ULTRASSOM COM AGULHAS DE DIFERENTES
CALIBRES: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO**

Dissertação Apresentada como Requisito
Parcial à Obtenção do Título de Mestre ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de Brasília,

Orientador: Prof. Dr. Paulo Gonçalves de
Oliveira

BRASÍLIA

2019

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

NSI573a Nogoceke Sifuentes, Vitor
Avaliação Clínica e Resultados Anatomopatológicos da Biópsia
Prostática Guiada por Ultrassom com Agulhas de Diferentes
Calibres: Estudo Prospectivo e Randomizado / Vitor Nogoceke
Sifuentes; orientador Paulo Gonçalves de Oliveira. --
Brasília, 2019.
59 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2019.

1. Câncer de próstata. 2. Biópsia de próstata. 3. Agulha de
biópsia. 4. Espessura da agulha. 5. Ultrassom transretal. I.
Gonçalves de Oliveira, Paulo, orient. II. Título.

VITOR NOGOCEKE SIFUENTES

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA
PROSTÁTICA GUIADA POR ULTRASSOM COM AGULHAS DE DIFERENTES
CALIBRES: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO**

Dissertação Apresentada como Requisito
Parcial à Obtenção do Título de Mestre ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de Brasília,

Orientador: Prof. Dr. Paulo Gonçalves de
Oliveira

Aprovado em 13/02/2019

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dr. Paulo Gonçalves de Oliveira

Instituição: Universidade de Brasília - UnB

Membro: Prof. Dr. João Batista de Sousa

Instituição: Universidade de Brasília - UnB

Membro: Prof. Dr. José Carlos de Almeida

Instituição: Secretária de Saúde do Distrito Federal – SES-DF

Membro: Profa. Dra. Andrea Pedrosa Ribeiro Alves Oliveira

Instituição: Universidade de Brasília - UnB

AGRADECIMENTOS

Ao Professor orientador Dr. Paulo Gonçalves de Oliveira por sua disposição constante, amizade, conselhos e sugestões para o desenvolvimento deste estudo.

À Deus por me permitir embarcar nesse caminho e me prover todo o necessário para a conclusão desse projeto.

Aos amores de minha vida, Pedro e Laura, filhos queridos, que sempre me alegraram e orgulharam, me dando o descanso necessário e lazer sempre que a vida pede.

À minha companheira Caroline Maria Vilhena de Souza, pelo apoio emocional, cumplicidade, suporte com as crianças sempre que o tempo exigiu e pela revisão do texto final.

À minha família, pelo eterno suporte incondicional, pelo aprendizado de caráter, humildade e perseverança.

À Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário de Brasília, em especial, à Dra. Andrea Pedrosa Ribeiro Alves Oliveira, chefe da clínica cirúrgica, por me conceder tempo nas atividades e apoio necessário sempre que requisitada.

À Clínica Urológica do Hospital Universitário de Brasília, em especial, ao médico Eduardo Carvalho Ribeiro, chefe da clínica urológica, por me acolher em seu serviço de forma amigável e plena, além de me fornecer o espaço e pessoal necessário para a plena condição de realização deste estudo.

Aos médicos residentes da Clínica Urológica, Marcos Paulo Borges Mendanha e Rhaniellen Silva Ferreira, pela ajuda e trabalho excepcional em todas as etapas de realização das biópsias prostáticas.

Ao Serviço de Patologia do Hospital Universitário de Brasília, pela presteza e clareza nos resultados anatomopatológicos e colaboração amigável em todas as etapas deste projeto.

Ao Serviço de Imagenologia do Hospital Universitário de Brasília, por conceder o espaço, pessoal e condições necessárias para a realização das biópsias.

Aos docentes das diversas disciplinas desse curso de mestrado, pelos ensinamentos e colocações práticas e experientes.

Ao Professor Dr. Eduardo Freitas da Silva, professor associado do Instituto de Ciências Exatas do Departamento de Estatística, pela análise dos números de forma criteriosa e profissional.

À Clínica Urológica do Hospital das Forças Armadas, por cultivar em mim o zelo e dedicação necessária ao estudo da Urologia.

Ao funcionário do programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Alessandro pelo constante acompanhamento e ajuda em todas as questões que se fizeram necessárias.

À Universidade de Brasília por me fornecer condições e primazia em minha graduação Médica há 10 anos atrás.

E aos pacientes, carentes, porém dignos, necessitados sempre de cuidados, que de forma anônima fornecem todos os elementos necessários para o aprimoramento da Medicina, esculpem a alma do médico tornando-o um pouco mais sábio e ao mesmo tempo, mostram-no eternamente ignorante.

RESUMO

Introdução: A biópsia de próstata guiada por ultrassonografia é hoje o método padrão de diagnóstico do adenocarcinoma de próstata e tem sido usado como instrumento para definir a opção terapêutica a ser escolhida. Estudos apresentam índices semelhantes entre os níveis de complicações associados a diferentes calibres de agulha utilizados na biópsia, mas não foi bem definido se o calibre da agulha pode ocasionar alteração de estadiamento diagnóstico ou possibilidade de mudança na conduta terapêutica. **Objetivo:** Avaliar se o calibre da agulha utilizada pode alterar o diagnóstico e classificação do câncer de próstata, e avaliar as taxas de complicações após o procedimento. **Método:** Realizamos um ensaio clínico, randomizado, selecionamos indivíduos submetidos a biópsia prostática por ultrassonografia, com sedação e bloqueio anestésico periprostático, para rastreamento de câncer de próstata no Hospital Universitário de Brasília durante o ano de 2018. Foram utilizadas agulhas de calibre 18 e 16 Gauge (G). Os pacientes foram avaliados 7 e 30 dias após o procedimento para verificação de sintomas associados (febre, hematúria, enterorragia, hematoespermia e dor) e foram analisados os resultados anatomopatológicos. **Resultado:** Foram 107 homens distribuídos em dois grupos, 50 pessoas no grupo que realizou a biópsia com agulha 16G e 57 indivíduos no grupo 18G. A média de idade foi de $67,09 \pm 8,65$ anos e a média de PSA de $15,07 \pm 18,95$ ng/mL. Identificamos média de infecção de 4%, sendo 3 no grupo 16G e 1 no grupo 18G, hematúria em 48% dos pacientes, hematospermia em 24%, enterorragia em 32% e dor em 36% da amostra, sem diferença estatística entre os grupos ($p > 0,05$). Obtivemos uma positividade dos fragmentos para adenocarcinoma de 28,67% para o grupo 16G e de 23,68% para o grupo 18G e de positividade por paciente de 62% no grupo 16G e 43,86% para o grupo 18G, $p = 0,061$. O grupo 16 G apresentou uma média de percentual de positividade nos fragmentos de 13,06 e o grupo 18G de 10,20. Foi verificada maior tendência a ocorrência de graus ISUP II a V no uso de agulhas 16G (60% dos fragmentos positivos) do que no grupo 18G (47,44% dos fragmentos positivos). Todas as medidas não apresentaram diferença significativa ($p < 0,05$). **Discussão:** Não foi possível identificar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, porém estudos com maior população poderão definir diferenças com maior acurácia. Observamos uma tendência entretanto a um maior diagnóstico, de tumores mais agressivos e com maior porcentagem de acometimento no fragmento. Essa série foi realizada com população usuária do Sistema Único de Saúde do DF, devendo-se ter cuidado ao extrapolar essa realidade para o contexto geral de pacientes. Obtivemos taxas de positividade para câncer de próstata assim

como médias de PSA total bastante superiores a outros estudos da literatura. Percebemos nesse estudo altas taxas de diagnóstico de tumores de alto grau com ISUP > I, diferenciando-se de outro grupo na literatura médica. **Conclusão:** Observamos tendência a maior taxa de diagnóstico de fragmentos acometidos de câncer de próstata, com escores de Gleason de maior risco e com percentual de acometimento do fragmento maior. Porém, não foi possível determinar diferença estatística entre as amostras, possivelmente devido a amostra reduzida. Confirmamos os achados de outros estudos na literatura que mostraram perfil de segurança semelhante com uso da agulha 16G e níveis de complicações semelhantes entre os grupos. **Palavras-chave:** Câncer de próstata, biópsia de próstata, agulha de biópsia, espessura da agulha, ultrassom transretal.

ABSTRACT

Introduction: These days, guided ultrasound biopsy is the standard tool of diagnose for prostate cancer and has been used as an instrument do define which therapeutic option to be chosen. Several authors present similar complication levels associated with different needle thickness used in biopsies, but it is not well known if a change in needle thickness can alter diagnostic staging or therapeutic options. **Objective:** To evaluate whether the gauge of the needle would affect the positive rate and grading of prostate cancer, and compare the complication rates after the procedure. **Method:** A prospective, randomized study was conducted with patients undergoing ultrasound guided prostate biopsy, with sedation and periprostatic nerve blockage for screening of prostate cancer in Brasilia University Hospital during 2018. Needles gauge (G) 16 and 18 were used. Patients were seen 7 and 30 days after procedure for complications (fever, hematuria, enterorrhagia, hematospermia and pain) and anatomopathological results were analyzed. **Results:** 107 men distributed between two groups, 50 people in the group that used 16G needles and 57 individuals in group 18G. Mean age was $67,09 \pm 8,65$ years and mean PSA was $15,07 \pm 18,95$ ng/mL. Infection was noted in 4%, three in 16G group and one in 18G group, hematuria in 48% of patients, hematospermia in 24%, enterorrhagia in 32% and pain in 36% of sample, with no between group differences ($p > 0,05$). We had a fragment positive rate for adenocarcinoma of 28,67% in 16G and 23,68% in 18G group, a patient positive rate of 62% in group 16G and 43,86% in 18G, $p = 0,061$. 16G group had a mean percentage of each core positive of 13,06 and in group 18G of 10,20. A tendency was noted for ISUP grades II to V when using 16G needles (60% of positive cores) other than 18G (47,44% of positive cores). There was no between group differences ($p < 0,05$). **Discussion:** Statistical differences were not identified in this study, however bigger samples could be able to set this difference with better accuracy. We demonstrated a tendency to diagnose more positive cores, with more aggressive tumors and with increase of involvement of tumor in each core. This study was conducted in a population cared by the public health system of Distrito Federal, Brasil, and therefore, caution should be taken when extrapolating this reality to other populations. Our population had higher rates of cancer positivity as well as higher mean PSA levels than other authors have shown. High grade tumors with ISUP grades over I were found in more significant proportion than other studies. **Conclusion:** a tendency for increase of positive prostate cancer detection rate, with more aggressive Gleason scores and with higher percentage of involvement in each core was observed. However, a statistical difference between

groups was not demonstrated, possibly due to a small sample. Complications post procedure were compatible with other studies attesting security in using 16G needles for prostate biopsy.

Key-words: Prostate cancer, prostate biopsy, needle biopsy, needle thickness, trans rectal ultrasound.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

G – Gauge

PSA – Antígeno específico da próstata

ISUP – International Society of Urological Pathology

CaP – Câncer de próstata

INCA – Instituto Nacional do Câncer

EUA – Estados Unidos da América

SBU – Sociedade Brasileira de Urologia

ACPM – *American College of Preventive Medicine*

EAU – *European Association of Urology*

ACP – *American College of Physicians*

ACS – *American Cancer Society*

AUA – *American Urological Association*

TNM – Tumor, linfonodos, metástase

UICC – *Union for International Cancer Control*

BP – Biópsia de próstata

TRUS – Ultrassonografia transretal

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

PTR – Prostatectomia radical

ERSPC – *European Randomized Study for Prostate Cancer*

HUB – Hospital Universitário de Brasília

ASAP – Proliferação atípica de células acinares

BD – Base direita

MD – Médio direito

AD – ápice direito

BE – Base esquerda

ME – Médio esquerda

AE – Ápice esquerdo

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

CEP/UnB – Comitê de Ética em Pesquisa da UnB

cISUP – classificação ISUP

GEE – Equações de estimação generalizadas

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

DM – *Diabetes mellitus*

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
1. INTRODUÇÃO	14
1.1. O CÂNCER DE PRÓSTATA	14
1.2. BIÓPSIA PROSTÁTICA	17
1.3. QUANTO AO TAMANHO DO FRAGMENTO – ESPESSURA E COMPRIMENTO	20
1.4. ABORDAGEM TERAPÊUTICA	22
2. OBJETIVOS	24
3. MÉTODO	25
3.1. TIPO E DESCRIÇÃO GERAL DA PESQUISA	25
3.2. PARTICIPANTES DO ESTUDO	26
3.3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	27
3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA E COLETA DE DADOS	27
4. RESULTADOS	29
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÃO	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
8. APÊNDICES	Erro! Indicador não definido.
APÊNDICE I - Cronograma	49
APÊNDICE II – Termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE	50
APÊNDICE III – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.	52
APÊNDICE IV – Ficha de dados	55
APÊNDICE V - Planilha de orçamento	57
APÊNDICE VI - Conflitos de Interesse	58
APÊNDICE VII – Artigo encaminhado para publicação	59

1. INTRODUÇÃO

1.1. O CÂNCER DE PRÓSTATA

No Brasil, o câncer de próstata (CaP) é a segunda neoplasia mais comum em homens segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Sua taxa de incidência é maior nos países desenvolvidos quando comparado aos países em desenvolvimento, chegando no Brasil a 68.220 casos novos/ano e 14.484 mortes/ano¹. Nos Estados Unidos da América (EUA), demonstra destaque da mesma forma, sendo o câncer mais diagnosticado em homens, com um risco estimado ao longo da vida de 12,9%² e incidência anual de 119,8 casos / 100.000 homens².

O CaP é diagnosticado mais frequentemente em homens entre 55 e 74 anos (71% dos casos novos) com média de idade ao diagnóstico de 66 anos e apresenta taxa de incidência aumentada em indivíduos da raça negra (188,7 casos / 100.000 homens)².

No Brasil e EUA, representa a segunda causa mais comum de morte em homens, atrás do câncer de pulmão^{1,2}, e a terceira mais comum na população geral. O risco ao longo da vida de se morrer de CaP entre homens americanos é de 2,5%, enquanto a sobrevida de 5 anos do CaP localizado é de quase 100%, a sobrevida de 5 anos para o câncer metastático é de 29,8%².

A taxa de mortalidade entre homens da raça negra é de 42 mortes/100.000 homens, mais que o dobro da taxa entre homens caucasianos (18,7/100.000), índios americanos (19,4/100.000), asiáticos (8,8/100.000)², e brasileiros (12/100.000)³.

A história natural do CaP é de progressão lenta muitas vezes não se tornando clinicamente evidente. Em revisão sistemática avaliando estudos em autópsias foi constatada prevalência estimada de CaP de 5% em homens menores que 30 anos, 15% entre homens de 40 a 50 anos e de 59% acima dos 79 anos⁴. Tumores localizados podem causar sintomas de obstrução do trato urinário inferior, enquanto tumores localmente avançados ou metastáticos podem causar limitações graves na qualidade de vida e até a morte².

Devido ao fato de ser frequentemente assintomático, foram formuladas várias propostas de rastreamento e diagnóstico precoce. O seu objetivo é identificar tumores de alto risco de progressão, localizados e que possam ser tratados com sucesso, impedindo assim a mortalidade e morbidade associados ao CaP avançado².

O rastreio pode ser realizado com a aferição do antígeno prostático específico (PSA) associado ou não ao toque retal. O PSA pode ser utilizado isoladamente, ajustado à idade, em relação à sua fração livre, avaliando sua velocidade de crescimento, velocidade de duplicação, 4K score e *Prostate Health Index* (PHI)².

De acordo com a cartilha brasileira de atenção básica do Ministério da Saúde, última edição de 2010, o rastreio para o câncer de próstata não é recomendado. Porém, homens que demandem espontaneamente a realização do exame de rastreamento, devem ser informados sobre riscos e benefícios associados a essa prática e definirem em conjunto com a equipe de saúde pela realização ou não do rastreamento³. A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) recomenda que homens a partir de 50 anos devem procurar um profissional especializado, para avaliação individualizada e que homens da raça negra ou com parentes de 1º grau com CaP devem procurar o profissional aos 45 anos. O rastreamento deverá ser realizado após ampla discussão de riscos e potenciais benefícios⁵.

Estratégias de rastreamento baseadas na decisão compartilhada e individualizada levando-se em conta o risco do paciente são recomendadas pela *American College of Preventive Medicine* (ACPM), *European Association of Urology* (EAU), *American College of Physicians* (ACP), *American Cancer Society* (ACS) e a *American Urological Association* (AUA)².

O CaP é estadiado de acordo com a classificação tumor, linfonodos, metástase (TNM) da *Union for International Cancer Control* (UICC) conforme figura 1⁶. A doença ainda é classificado como localizada ou sistêmica, e, em caso de localizada, é graduada como baixo, intermediário ou alto risco⁷ conforme os critérios de D'Amico⁸, que foram atualizados em 2014 pela classificação da *International Society of Urological Pathology* (ISUP)⁹. A classificação da ISUP consiste no padrão de Gleason mais extenso (primário), adicionado do segundo padrão mais comum no fragmento, se dois padrões estão presentes. Se somente um padrão está presente, este deve ser dobrado para expressar o escore de Gleason. Se houver três padrões o escore será o mais comum adicionado do mais grave, independente de sua extensão. Quando o carcinoma é majoritariamente padrão 4 ou 5, identificação de <5% de escores de Gleason 2 ou 3 não devem ser incorporados no escore. Um escore ≤ 4 não deve ser fornecido baseado em biópsias prostáticas. A soma dos dois valores de padrões determina o escore de Gleason (que pode variar entre 2 e 10) e também o grupo prognóstico segundo a ISUP¹⁰ (figura 2).

T - Tumor primário		
Tx		O tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
T1		Tumor clinicamente não aparente que não é palpável
	T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado
	T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado
	T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (ex.: por PSA elevado)
T2		Tumor palpável e confinado à próstata
	T2a	Tumor envolve metade de um lobo ou menos
	T2b	Tumor envolve mais da metade de um lobo, mas não ambos os lobos
	T2c	Tumor envolve ambos os lobos
T3		Tumor que se estende através da cápsula prostática*
	T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral), incluindo envolvimento do colo vesical microscópico
	T3b	Tumor invade vesícula(s) seminal(is)
T4		Tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, e/ou parede pélvica
N – Linfonodos regionais ¹		
Nx		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0		Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1		Metástase em linfonodos regionais
M – Metástases a distância ²		
M0		Ausência de metástases a distância
M1		Metástase a distância
	M1a	Linfonodo(s) não regional(is)
	M1b	Óssea(s)
	M1c	Outro(s) local(is)

Figura 1. Classificação TNM clínica do câncer de próstata

*Invasão ao ápice prostático ou até (mas não além) a cápsula prostática não é classificada como T3, mas como T2.

1. Metástase não maior que 0.2 cm pode ser designada como pNmi.
2. Quando mais de um local de metástase está presente, a categoria mais avançada é utilizada. (p)M1c é a categoria mais avançada.

PSA – antígeno prostático específico, TNM – tumor, linfonodo, metástase.

Escores de Gleason	Grupo ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 ou 5+3 ou 3+5)	4
9 ou 10	5

Definição			
Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco	
PSA < 10ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20ng/mL	Qualquer PSA
e EG < 7 (grau ISUP 1)	Ou EG 7 (grau ISUP 2/3)	Ou EG > 7 (grau ISUP 4/5)	Qualquer EG (qualquer grau ISUP)
e cT1-2a	Ou cT2b	Ou cT2c	cT3-4 ou cN+
Localizado			Localmente avançado

Figura 2. Escores da International Society of Urological Pathology 2014

EG: Escore de Gleason, PSA: antígeno prostático específico, ISUP: International Society of Urological Pathology

1.2. BIÓPSIA PROSTÁTICA

A biópsia de próstata (BP) guiada por ultrassonografia transretal (TRUS) foi descrita de forma sistemática em 1989 por Hodge e cols¹¹ com a captação de sextantes no plano paramediano em regiões de ápice, meio e base da glândula (figura 3). A captação de fragmentos em sextante foi expandida, realizando a captação de fragmentos lateralmente aos já descritos em posição mais periférica da glândula obtendo-se assim um diagnóstico de CaP 31% maior numa metanálise de 2178 pacientes em que foram captados 12 fragmentos¹². Outra metanálise¹³ consolidou o uso da biópsia com 12 fragmentos (figura 4) ao permitir o potencial máximo em detecção de câncer, evitar re-biópsias e permitir o planejamento da terapia. Esse estudo ainda sugere que coletar mais que 12 fragmentos não fornecem informação adicional em uma biópsia diagnóstica inicial. O guideline da EAU¹⁰ sugere em biópsia inicial ao menos oito fragmentos em próstatas de até trinta gramas, e de dez a doze fragmentos nas próstatas maiores, sendo que mais de doze fragmentos não são significativamente mais conclusivos.

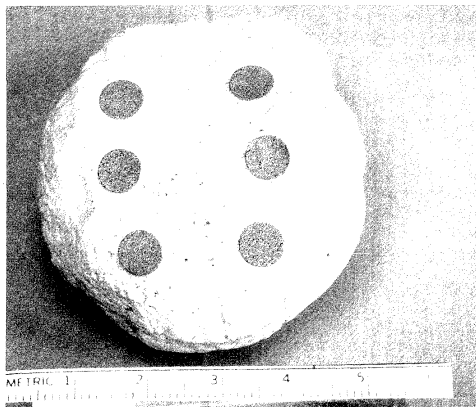


Figura 3. Superfície posterior de próstata de 40g. Ápice da próstata está inferior e base (colo vesical) está superior. Três pontos em cada lobo marcam o local das seis biópsias sistemáticas. A distância longitudinal entre os centros dos pontos é de 1 cm.
Por Hodge e cols.

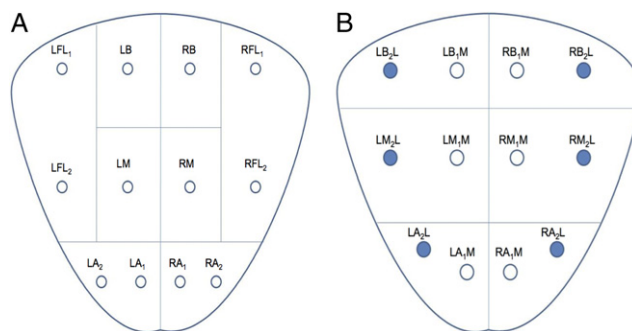


Figura 4. Estratégia para marcação dos frascos quando captados até 2 fragmentos por frasco utilizando 8 (A) ou 6 (B) compartimentos. LFL: esquerda lateral, RFL: direita lateral, LB: base esquerda, RB: base direita, LM: meio esquerdo, RM: meio direito, LA: ápice esquerdo, RA: ápice direito, LBL, base esquerda lateral, LML: meio esquerda lateral, RML: meio direita lateral, LAL: ápice esquerdo lateral, RAL: ápice direito lateral.
Por Bjurlin e cols.

Hoje, a BP guiada é considerado o exame padrão-ouro para diagnóstico do câncer de próstata¹⁴.

É recomendada a antibioticoprofilaxia com fluoroquinolonas, devendo-se, no entanto, observar o perfil de resistência microbiana local¹⁵, embora o uso de outros antimicrobianos esteja sendo avaliados pelo aumento da resistência bacteriana^{15,16}. É realizado ao menos, o bloqueio anestésico periprostático¹⁷, que devem ser realizado em localização basal e apical bilateralmente com anestésicos de curta duração (lidocaína 2%)¹⁸ e podem ser associados ou não ao uso de sedação para que o procedimento se torne mais confortável para o paciente e de execução mais fácil para o médico⁷.

O paciente usualmente é posicionado em decúbito lateral esquerdo, é realizada a sedação endovenosa ou por via oral, o *probe* ultrassonográfico endocavitário é utilizado para o

mapeamento da próstata, vesículas seminais, bexiga e ductos deferentes a procura de alguma alteração anatômica, e então, é realizado o bloqueio periprostático e captação dos fragmentos¹⁷.

Os espécimes coletados da biópsia devem ser encaminhados em no máximo 2 fragmentos por frasco, para evitar sua fragmentação e melhorar o diagnóstico da amostra, embebidos em formaldeído 10%^{13,14}. Não foi demonstrada diferença na fragmentação dos *cores* quando comparado o método de extração da agulha, seja pela técnica de lavagem no formol do frasco (*washing*) ou retirada com auxílio de papel (*swiping*)¹⁹.

Em grande revisão sistemática analisando 36 estudos¹², quando são retirados 12 cores na BP, pode se apresentar complicações maiores (infecção em 0 a 0,7%) e menores (infecção em 0 a 5,2%, hematúria em 0,8 a 80%, sangramento retal em 0,7 a 23%, hematospermia em 6,2 a 82%, dor em 6,0 a 33,3% e dificuldade miccionais em 0 a 7,2%).

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)²⁰ citado por Mottet et al (2018)¹⁰, demonstra taxas de complicações com valores menos dispersos (figura 5), mas ainda semelhantes às descritas por Eichler et al (2006).

Complicações	Porcentagem de pacientes afetados
Hematospermia	37,4
Hematúria > 1 dia	14,5
Sangramento Retal < 2 dias	2,2
Prostatite	1,0
Febre > 38.5°C	0,8
Epididimite	0,7
Sangramento Retal > 2 dias +/- intervenção cirúrgica	0,7
Retenção urinária	0,2
Outras complicações que necessitam hospitalização	0,3

Figura 5. Porcentagem de complicações por sessão de biópsia, independente do número de fragmentos.

1.3. QUANTO AO TAMANHO DO FRAGMENTO – ESPESSURA E COMPRIMENTO

A biópsia prostática auxilia no estadiamento, predizendo o risco de progressão, agressividade do tumor e direcionando a escolha da modalidade terapêutica. Como a biópsia prostática inicial, de forma sistemática e randômica, mesmo com uso de nomogramas que tentam prever a presença de câncer de próstata, apresenta uma taxa de diagnóstico baixa, entre 22,8 a 41%²¹, vários autores tentaram melhorar os parâmetros de captação com o intuito de melhorar a acurácia e classificação do tumor, definindo um comprimento mínimo do fragmento a ser retirado²²⁻²⁵ assim como sua espessura^{10,11}.

Öbek et al (2012), identificou que fragmentos maiores que 11.9 mm estavam associados a uma maior taxa de detecção de câncer. Já Deliktas et al (2016), definiu uma média de pelo menos 3,31 mm de comprimento do fragmento por grama de próstata como um ponto de corte para definir a qualidade da biópsia. Sanchez et al (2018), no entanto, apesar de identificar fragmentos maiores em espécimes com presença de tumores, não identificaram correlação entre pontos de corte de até 12mm no comprimento do fragmento, com pior classificação no escore de Gleason²⁴.

Iczkowski e colaboradores²⁵ notaram aumento no diagnóstico de câncer e de lesões não benignas quanto maior fosse o comprimento do fragmento individualmente, particularmente no ápice prostático, chegando a traçar um gráfico mostrando o aumento na taxa de diagnóstico de acordo com o tamanho do fragmento (figura 6).

Reis et al (2014)²⁶, demonstraram que o comprimento do fragmento na biópsia independentemente de outros fatores afeta o resultado do escore de Gleason no produto de uma prostatectomia radical (PTR). Cada milímetro a mais no fragmento diminui o risco de aumentar o escore de Gleason na PTR em 89,9% em relação à biópsia.

O Comitê de Patologia do *European Randomized Study for Prostate Cancer* (ERSPC)²⁷ estudo responsável pela primeira grande série de vigilância ativa em câncer de próstata, considerou ser conduta de boa prática inspecionar no momento da biópsia se o fragmento tem pelo menos 10 mm de comprimento e repetir a biópsia do mesmo local se for menor. Afirma também, que em estudo recente sobre biópsias de mais de dez fragmentos determinaram que um fragmento de 13 mm apresentava uma sensibilidade e especificidade ótima para a detecção do câncer de próstata.

Alguns autores estudaram o melhor calibre de agulha a ser utilizado para obtenção de resultados satisfatórios na detecção do câncer com a menor morbidade possível. Norberg et al

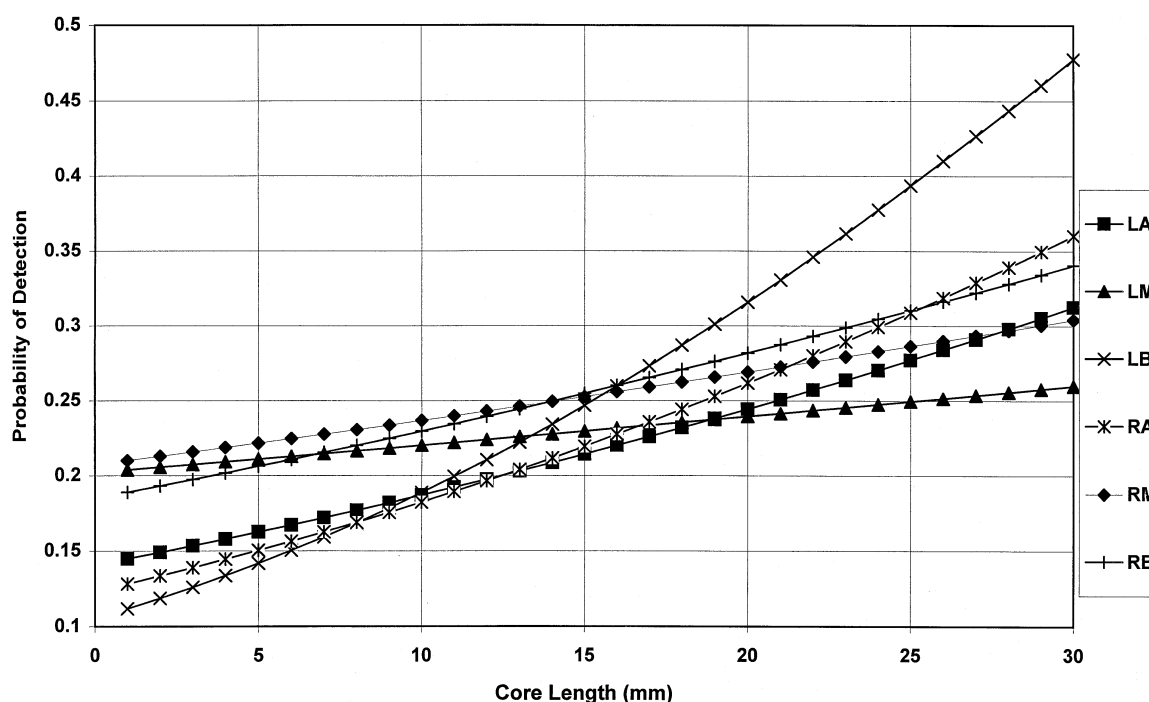


Figura 6. Seis curvas demonstram o aumento na taxa de detecção de lesões não benignas em cada sextante pelo tamanho do fragmento (1 a 28 mm) no estudo. LA: ápice esquerdo, LM: médio esquerdo, LB: base esquerda, RA: ápice direito, RM: médio direito, RB: base esquerda. Por Iczkowski e col.

(1994)²⁸ utilizaram quatro calibres de agulha, sendo a 18G a mais grossa, e verificou uma taxa de detecção de câncer adequada apenas na 18G e 20G com taxas de complicações semelhantes. Extrapolando a hipótese de que a biópsia poderia ter uma representação melhor com mais tecido captado como já demonstrado em relação ao comprimento, a agulha de 16G em relação a de 18G traria um aumento de captação de tecido teórica de 75% (de 12,18mm³ para 20,25mm³ considerando a agulha de 17mm de comprimento)²⁹. Inal et al (2008)³⁰ realizaram um estudo prospectivo comparando os calibres de 16G e 18G, obtendo níveis de complicações e taxas de diagnóstico de câncer semelhantes, além de obter melhor qualidade do espécime com a agulha 16G, como menos fragmentos sem glândula, pequenos ou fragmentados.

No entanto, outros estudos^{30,31} avaliaram também esses dois calibres de agulha, chegando ao resultado que a variação da espessura da agulha não impacta o diagnóstico global da neoplasia de próstata assim como não altera as taxas de complicações do procedimento.

Porém, em apenas um trabalho a que tivemos acesso, tentaram avaliar se havia diferença em características mais específicas da biópsia, além da positividade ou não de câncer. Esse estudo porém não identificou diferença entre escore de Gleason 6 e maiores que 6 entre os dois calibres de agulha (16 e 18G)³². Não encontramos outro estudo que procurasse avaliar a diferença na porcentagem de acometimento de tumor nos fragmentos, o número de fragmentos,

acometidos e escore de Gleason quando alterada a espessura da agulha de biópsia, passo crucial para definição de uma abordagem terapêutica como a vigilância ativa^{33,34}. Foi demonstrado, no entanto, em grandes séries de vigilância ativa como do Hospital John Hopkins, EUA³⁵ e de série canadense³⁶ que o número de fragmentos acometidos com câncer e a maior porcentagem acometida por câncer em cada core na primeira biópsia foram preditores significativos de reclassificação para maior grau e aumento de acometimento tumoral em rebiópsia.

Estudo preliminar, submetido para publicação, realizado no Hospital das Forças Armadas no Distrito Federal, de caráter retrospectivo³⁷ demonstrou que quando comparada com a agulha 18G, quando a primeira biópsia é realizada com agulha de 16G são diagnosticados cânceres com escores de Gleason mais agressivos e com maior porcentagem de acometimento tumoral no fragmento.

1.4. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A BP guiada por TRUS é hoje o método padrão de diagnóstico do adenocarcinoma de próstata¹⁹ e é utilizada para direcionar e definir a modalidade terapêutica a ser escolhida assim como o estadiamento e o risco de agressividade do tumor. Várias são as possibilidades terapêuticas do câncer de próstata, incluindo abordagens conservadoras que retardam o tratamento, como a vigilância ativa e observação, assim como abordagens cirúrgicas como a PTR associada ou não à linfadenectomia pélvica, e radioterápicas, como a radioterapia externa convencional, a radioterapia de intensidade modulada, radioterapia do tipo arcoterapia volumétrica modulada sejam em doses escalonadas ou hipofracionadas e a braquiterapia¹⁰.

O sobretratamento é uma reconhecida consequência do rastreo do câncer de próstata, e é particularmente problemático nos indivíduos de baixo risco que podem ser expostos às morbidades de um tratamento mais agressivo com pouco ou nenhum benefício em relação a sobrevida câncer específica³⁸. Aproximadamente 45% dos pacientes diagnosticados no rastreamento do câncer de próstata são candidatos para tratamentos conservadores³⁴. A vigilância ativa vem ganhando espaço nesse quesito e se foca na prevenção do sobretratamento ao selecionar pacientes com características de câncer de próstata de baixo risco e monitorizar estritamente essas características, de forma a reconhecer a necessidade de reclassificação de risco que justifique o tratamento radical, sem comprometer sua intenção curativa³⁸.

O estudo PRIAS³³, atualizado em 2016³⁹ com o relato de dez anos de acompanhamento da primeira série de pacientes, estabeleceu como critérios de inclusão nessa modalidade de tratamento escore de Gleason de no máximo 3 + 3, estágio não maior que cT2c, PSA \leq 10ng/mL, 2 ou menos fragmentos positivos para CaP, densidade do PSA \leq 0,2 ng/mL/cm³ e condição física para tratamento curativo. Em 2012 e 2015, foram acrescentados os seguintes critérios de inclusão: qualquer número de fragmentos acometidos quando realizadas biópsias guiadas por ressonância magnética, escore de Gleason 3 + 4 e no máximo 4 fragmentos ou 15% da amostra em biópsias de saturação. A partir daí diversos centros iniciaram suas próprias séries de vigilância ativa com critérios de inclusão semelhantes.

Em revisão de grandes séries em vigilância ativa, Bruinsma et al (2016)³⁸, resumiu as indicações de vigilância ativa em estágio clínico T1c ou T2a, PSA \leq 10ng/mL, um Gleason na BP \leq 6, máximo de 2 fragmentos positivos na biópsia e/ou um máximo de 50% de acometimento por fragmento. Isso demonstra a importância da biópsia e seus refinamentos anatomopatológicos, de cinco quesitos, três são dependentes apenas do resultado da biópsia.

No entanto, nenhum outro estudo na literatura mostra se há diferença na classificação do câncer em parâmetros como escore de Gleason, porcentagem de acometimento do fragmento e número de fragmentos acometidos de acordo com o calibre de agulha utilizado na BP³¹.

2. OBJETIVOS

Avaliar se o calibre da agulha utilizada na biópsia prostática guiada por ultrassonografia pode impactar os índices de positividade para câncer de próstata, percentual de positividade no fragmento e escores de Gleason.

Avaliar o perfil de segurança de uso de agulha de calibre 16 Gauge comparando as taxas de complicações relacionadas ao procedimento entre os grupos e com a literatura mais recente.

3. MÉTODO

3.1. TIPO E DESCRIÇÃO GERAL DA PESQUISA

Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, recrutando todos os pacientes submetidos a biópsia prostática por ultrassonografia, para rastreamento de câncer de próstata no Hospital Universitário de Brasília (HUB) durante o ano de 2018 até chegarmos ao número de pacientes programado (100 pacientes, sendo 50 em cada grupo) de acordo com o cronograma do Anexo I.

Foi realizada sedação por via oral com Midazolam 7,5 mg, quinze minutos antes do procedimento e monitorização dos sinais vitais por oximetria de pulso. Com o paciente posicionado em decúbito lateral esquerdo, a próstata era visualizada por meio de ultrassom da marca Philips® com probe endocavitário na frequência de 8-12Hz. A próstata foi mapeada, e procurada alguma alteração anatômica que indicasse a presença de tumor prostático (como nódulos hipoecóicos hipervascularizados), suas proporções aferidas, calculando-se o seu volume pela fórmula de volume da elipse ($4/3 \cdot \pi \cdot r_1 \cdot r_2 \cdot r_3$ – onde r_1, r_2 e r_3 são os diâmetros da próstata). O bloqueio anestésico foi realizado com 5 mL de lidocaína 2% sem vasoconstritor em cada região (peribasais e periapicais bilateralmente).

Foram utilizadas agulhas de calibre 18G e 16G randomizadas por paciente. Foi utilizada pistola automática da marca Pro-Mag™ e agulhas de 18 Gauge x 25 mm e 16 Gauge x 25mm com avanço de 2,5 cm, gaveta de amostra de 19 mm.

Os pacientes foram reavaliados 7 e 30 dias após o procedimento para avaliação da presença de complicações (febre $\geq 37,8^\circ$ C, hematúria macroscópica, enterorragia, hematoespermia e dor) e quantificados com relação a duração dos sintomas, e, no caso de dor, foi também avaliada a intensidade da dor em uma escala de zero a dez.

Os resultados anatomopatológicos foram coletados do Serviço de Patologia do HUB e foram listadas as seguintes variáveis: positividade para adenocarcinoma acinar usual em cada fragmento, fragmentação de cada core, porcentagem de positividade em cada fragmento, escore de Gleason em cada fragmento, tamanho dos fragmentos. Diagnósticos de proliferação atípica de células acinares (ASAP) foram considerados como negativos, e biópsia com qualquer dos fragmentos menor que 10mm foram excluídas do estudo de acordo com a orientação do Comitê

de Patologia da ERSPC (27). Espécimes com outros resultados que não adenocarcinoma acinar usual, foram considerados negativos para câncer, incluindo ASAP.

Para todos os pacientes foram prescritas quinolonas por três dias, iniciados um dia antes da biópsia e analgésicos (paracetamol ou dipirona) após a biópsia conforme necessidade.

Foram retirados doze fragmentos da próstata e acondicionados em seis frascos (2 fragmentos por frasco) embebidos em formaldeído a 10%, por regiões prostáticas: base direita (BD), médio direito (MD), ápice direito (AD), base esquerda (BE), médio esquerda (ME) e ápice esquerdo (AE). Os frascos foram encaminhados para análise do Serviço de Patologia do HUB, sem conhecimento desse setor, de qual calibre de agulha foi utilizado. Caso o fragmento no momento da coleta aparentasse ter menos que 10 mm, era coletado novo fragmento da mesma região.

Os pacientes foram alocados em dois grupos denominados 16G e 18G de acordo com o calibre de agulha utilizado em sua biópsia.

3.2. PARTICIPANTES DO ESTUDO

Os pacientes em acompanhamento nos ambulatórios de Urologia do HUB com indicação de realização de biópsia prostática foram selecionados. Os critérios de inclusão para o estudo foram pacientes com suspeita de câncer de próstata pela análise e acompanhamento do PSA total e livre, e exame retal digital. Esses pacientes foram randomizados em dois grupos de acordo com o calibre da agulha a ser realizada a biópsia e não tiveram conhecimento de qual calibre foi utilizado. Foram utilizadas agulha de 16 e 18 Gauge. Todas as biópsias foram realizadas por um mesmo profissional experiente e não cego ao estudo.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentassem alguma contra-indicação para realização da biópsia como distúrbio de coagulação ou uso de anti-coagulantes, doenças orificiais anais que impedissem o procedimento ou impossibilidade física de se posicionar para o procedimento, alergia aos agentes anestésicos ou antibióticos utilizados, impossibilidade de assinar ou entendimento do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – anexo II) seja por disfunção neurológica sensorial ou motora, ou indicação de re-biópsia de saturação (com mais de 12 fragmentos).

O tamanho da amostra alvo foi calculado considerando um público-alvo de 120.283 de indivíduos (população de homens maiores que 50 anos estimada para 2016 no Distrito Federal) (40), margem de confiança de 95%, margem de erro desejada de 10%.

3.3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto está cadastrado na Plataforma Brasil e foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UnB (CEP/UnB) – (Anexo III).

Por se tratar de uma pesquisa que envolve seres humanos, foram observados os aspectos éticos disciplinados pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, assegurando aos participantes informações sobre os objetivos da pesquisa, o anonimato, o livre consentimento e a liberdade de desistir da participação em qualquer fase da pesquisa. Todos os pacientes foram informados oralmente e por escrito da pesquisa e assinaram o TCLE.

Os riscos do presente estudo são de cunho ético, o que foram plenamente salvaguardados pelos pesquisadores, mantendo-se o sigilo e confidencialidade dos dados dos pacientes participantes e também, relativos à biópsia propriamente dita, os quais já foi confirmado com outros estudos que o calibre da agulha não aumenta complicações do procedimento. Os benefícios, no entanto, são imensuráveis, para a comunidade científica e/ou para futuros pacientes que podem se beneficiar de uma mudança de protocolo, sabendo-se que uma agulha de diferente calibre pode trazer uma melhor definição diagnóstica e que terão melhor tratamento em virtude dos resultados dessa pesquisa.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA E COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados e incluídos para análise de acordo com a ficha do anexo IV.

As análises se deram a nível de fragmento e de paciente. A nível de fragmento e objetivando-se comparar o percentual médio de positividade e de valores na escala de Gleason (cISUP I versus II a V) ou de ocorrência ou não de positividade foram utilizados modelos de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas e modelos de regressão logística com equações de estimação generalizadas (GEE) com estrutura de variância e covariância não

estruturada, respectivamente, com os indivíduos aninhados dentro dos calibres da agulhas (16G, 18G) e o lado da próstata (direito, esquerdo) e o local da próstata (base, meio e ápice), onde foram colhidas os fragmentos, como fatores de medidas repetidas. A nível de paciente e objetivando-se comparar a proporção de positividade entre os calibres da agulha, foi empregado o teste exato de Fisher, e as comparações das médias entre os calibres da agulha foram realizadas pelo teste t de *Student* ou Mann Whitney.

As funções de sobrevivência para pacientes estratificados (agulha 16 G e agulha 18G) para interrupção da febre, hematúria, enterorragia, hematospermia e da dor foram estimadas por Kaplan-Meier e as funções de sobrevivência foram comparadas através do teste de *log-rank* (41). As análises foram realizadas pelo aplicativo SAS[®] 9.4 e considerou-se significativo $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

O estudo foi iniciado no dia 16 de novembro de 2017 após aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Foram alocados 107 pacientes em dois grupos de acordo com o calibre da agulha utilizada na biópsia, sendo 50 pacientes no grupo 16G e 57 pacientes no grupo 18G.

Na coleta de dados relativos às complicações, oito pacientes não conseguiram ser contatados e um resultado de anatomopatológico não foi resgatado.

Os grupos foram semelhantes entre si com relação aos aspectos clínicos e demográficos analisados, e níveis de PSA total (tabela 1). A média de idade foi de $67,09 \pm 8,65$ e a média de PSA de $15,07 \pm 18,95$ ng/mL. Com exceção da idade, os fatores não apresentaram diferença estatística, $p > 0,05$. A idade apresentou no grupo 16G média de $68,78 \pm 8,14$ e no grupo 18G média de $65,44 \pm 8,87$ com $p: 0,0445$.

As funções de sobrevivência para os pacientes estratificados em calibres de agulha para interrupção dos quesitos analisados, sejam eles, febre, hematúria, enterorragia, hematospermia e dor são explicitados nas figuras de 7 a 11. As frequências de complicações entre os grupos estão demonstradas na tabela 2.

Quatro pacientes apresentaram febre no pós-operatório, três no grupo 16G e um no grupo 18G, sendo tratados com quinolonas por 28 dias com melhora do quadro e sem necessidade de intervenção. Nenhum paciente apresentou retenção urinária aguda ou intercorrências relacionadas a sedação via oral ou ao procedimento que necessitasse intervenção medicamentosa ou intervencionista (ex.: queda da saturação, instabilidade hemodinâmica, hemorragia via retal ou urinária significativa).

Tabela 1. Distribuição das variáveis demográficas e clínicas por calibre da agulha

<i>Variável*</i>	<i>Calibre Agulha</i>			<i>p-valor[#]</i>
	Total	16 mm	18 mm	
<i>Grau de Instrução</i>				0,4021
<i>Analfabeto</i>	2	2 (4,17)	0 (0,00)	
<i>Fundamental</i>	69	34 (70,83)	35 (66,04)	
<i>Médio</i>	19	7 (14,58)	12 (22,64)	
<i>Superior</i>	11	5 (10,42)	6 (11,32)	
<i>Câncer próstata na Família</i>				0,7118
<i>Não</i>	73	35 (70,00)	38 (66,67)	
<i>Sim</i>	34	15 (30,00)	19 (33,33)	
<i>HAS</i>				0,3010
<i>Não</i>	48	20 (39,22)	28 (49,12)	
<i>Sim</i>	60	31 (60,78)	29 (50,88)	
<i>DM</i>				0,4379
<i>Não</i>	90	41 (80,39)	49 (85,96)	
<i>Sim</i>	18	10 (19,61)	8 (14,04)	
<i>Tabagismo</i>				0,8777
<i>Não</i>	77	36 (70,59)	41 (71,93)	
<i>Sim</i>	31	15 (29,41)	16 (28,07)	
<i>Atividade Física</i>				0,8672
<i>Não</i>	69	33 (64,71)	36 (63,16)	
<i>Sim</i>	39	18 (35,29)	21 (36,84)	
<i>Uso de alfa-bloqueador</i>				0,6600
<i>Não</i>	72	34 (82,93)	38 (86,36)	
<i>Sim</i>	13	7 (17,07)	6 (13,64)	
<i>Uso Dutasterida ou Finasterida</i>				0,5115
<i>Não</i>	75	35 (85,37)	40 (90,91)	
<i>Sim</i>	10	6 (14,63)	4 (9,09)	
<i>Idade</i>	67,09±8,65	68,78 ± 8,14	65,44 ± 8,87	0,0445
<i>PSA Total**</i>	15,07±18,95	15,72±19,41	14,39±18,85	0,1638
<i>Escala Dor – 7 Dias</i>	1,13±2,41	1,20±2,47	1,08±2,39	0,6652
<i>Escala Dor – 30 Dias</i>	0,08±0,80	0,16±1,13	0,00±0,00	0,3271

* valores expressos em frequência (%) ou média ± desvio padrão

** valores expressos em ng / mL

p-valor calculado pelo teste de qui-quadrado ou exato de Fisher e T de *Student* ou Mann-WhitneyHAS – Hipertensão arterial sistêmica; DM – *Diabetes mellitus*; PSA – antígeno prostático específico

Obtivemos uma positividade dos fragmentos para adenocarcinoma de 28,67% para o grupo 16G e de 23,68% para o grupo 18G ($p: 0,4779$) sem significância estatística, independente do local e lado da amostra. (tabela 3). Também não foi encontrada associação significativa considerando o local e lado da próstata em que a amostra foi colhida (tabela 4).

A porcentagem de ocorrência de pelo menos um fragmento positivo por paciente foi comparado entre os calibres de agulha empregando-se o teste de qui-quadrado, percebendo-se uma tendência não significativa de maior acometimento quanto utilizada a agulha 16G de 62% e de 43,86% para o grupo 18G, $p: 0,061$ (tabela 5).

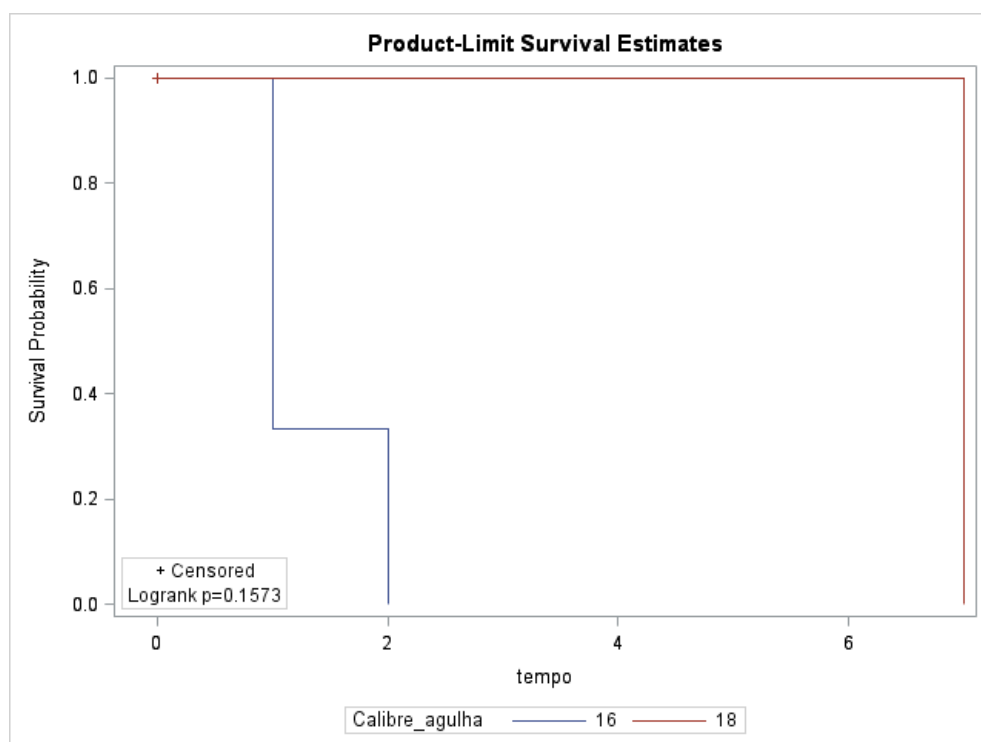


Figura 7. Ocorrência de febre.

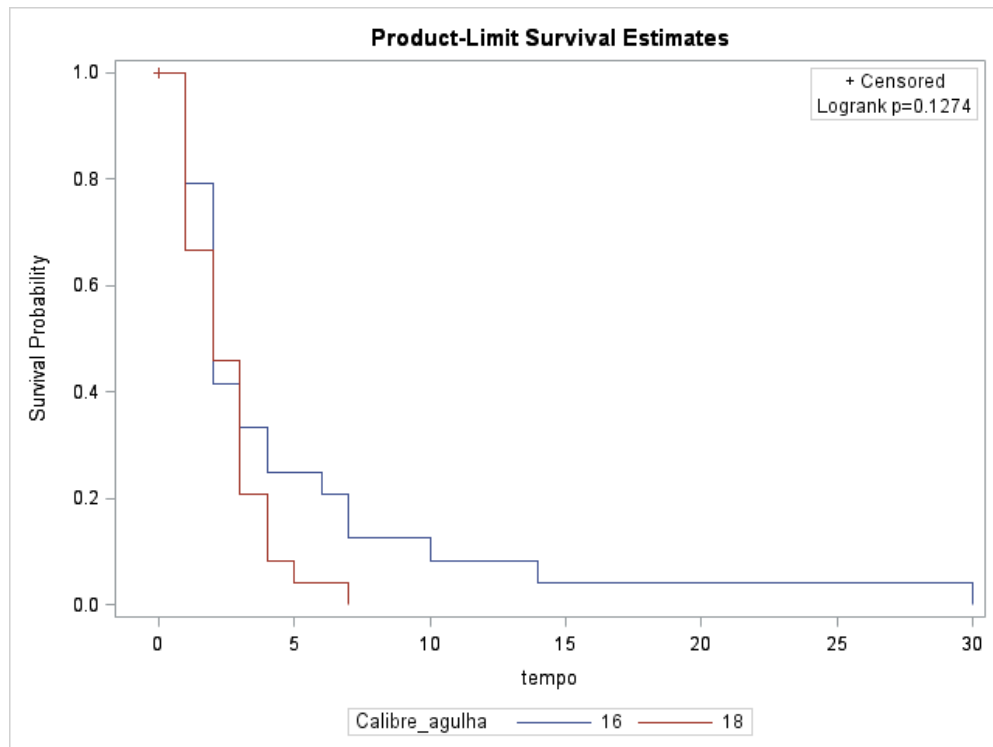


Figura 8. Ocorrência de hematúria.

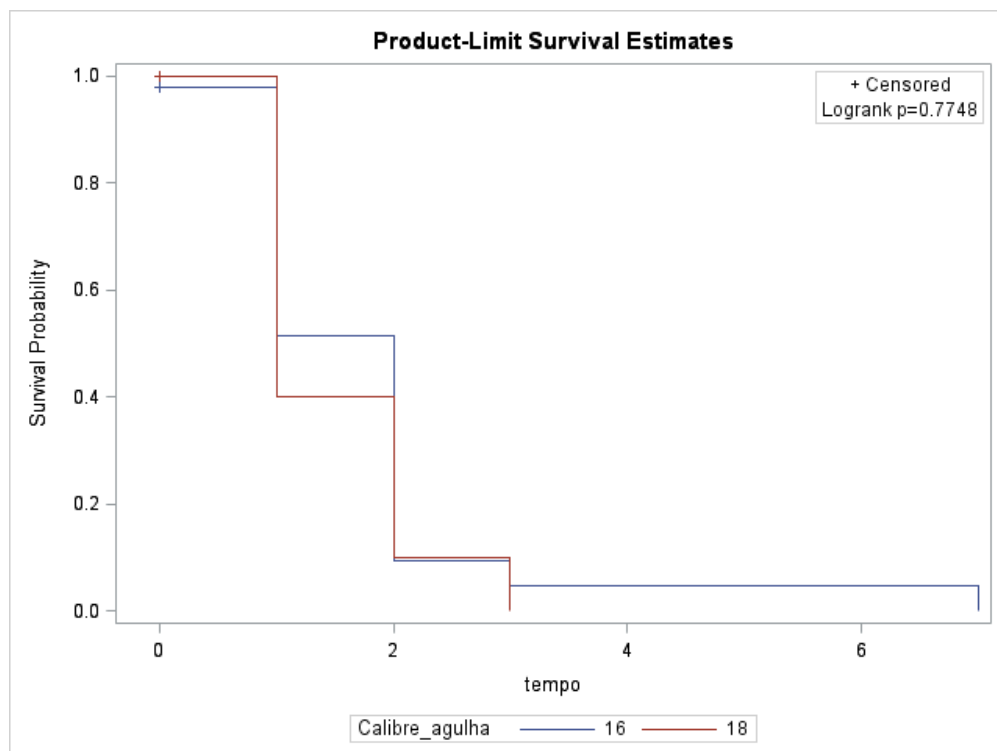


Figura 9. Ocorrência de enterorragia.

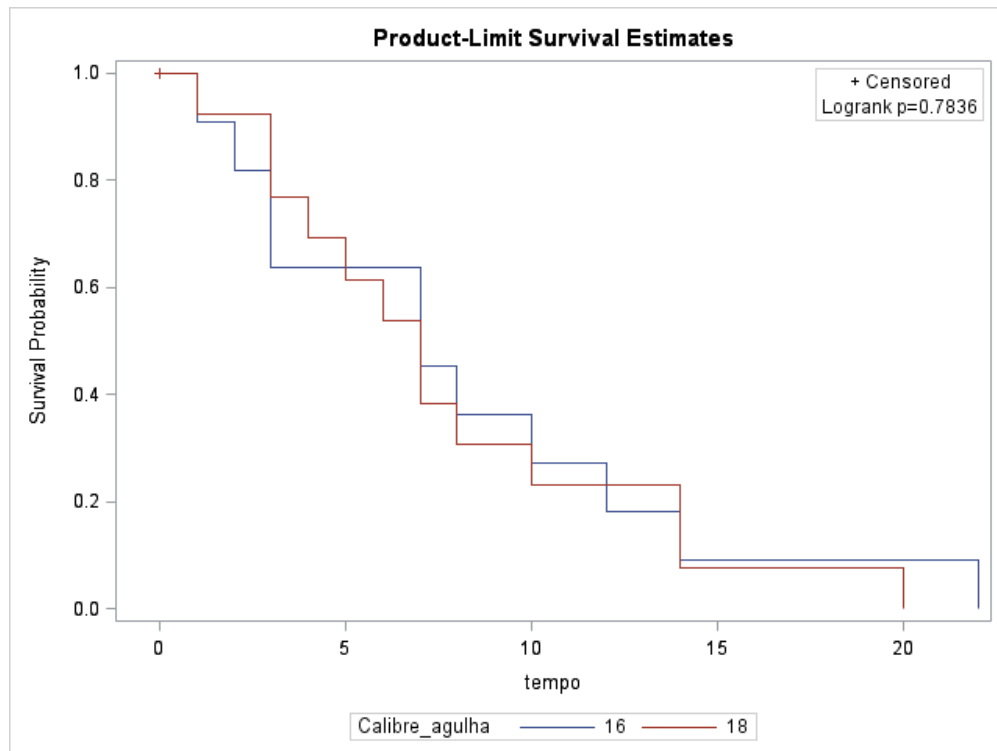


Figura 10. Ocorrência de hematospermia.

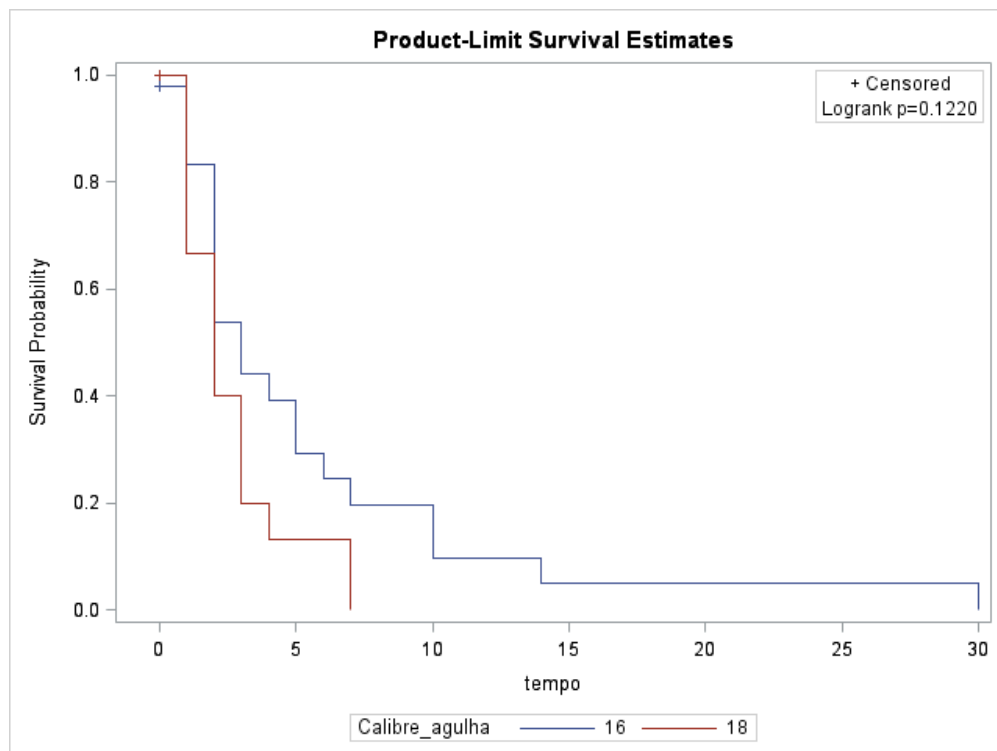


Figura 11. Ocorrência de dor

Tabela 2. Frequência de complicações entre os grupos

	Grupo 16G	Grupo 18G	p-valor
Febre	3 (6%)	1 (2%)	0,1573
Hematúria	24 (48%)	24 (48%)	0,1274
Hematospermia	11 (22%)	13 (26%)	0,7836
Enterorragia	22 (44%)	10 (20%)	0,7748
Dor	21 (42%)	15 (30%)	0,1220

Tabela 3. Resultado do ajuste do modelo de equações de estimação generalizada.

Fatores	Estatística Qui-quadrado	p-valor
Calibre da Agulha	0,51	0,4779
Lado	0,31	0,5774
Local	5,16	0,0758

Tabela 4. Razão de Chances e intervalo de 95% de confiança

Razão de Chances (OR) e Intervalo de 95 % de Confiança

Fatores	OR	Intervalo de 95 % de Confiança		p-valor
Local		Inferior	Superior	
Meio x Base	1,12	0,66	1,20	1,0000
Base x Ápice	1,25	0,87	1,82	0,4259
Meio x Ápice	1,41	0,99	2,01	0,0610
Lado				
Esquerdo x Direito	1,12	0,75	1,67	0,5774
Calibre Agulha				
16 x 18	1,25	0,67	2,35	0,4779

Tabela 5. Porcentagem de positividade por paciente

	Calibre Agulha		p-valor
	16 mm	18 mm	
Positividade em pelo menos um fragmento			0,0609
Presente	31 (62,00)	25 (43,86)	
Ausente	19 (38,00)	32 (56,14)	

* Valores expressos em frequência (%)

Para avaliação da percentagem de positividade por fragmento, procedeu-se ao ajuste do modelo de efeitos mistos de análise variância com medidas repetidas obtendo-se os seguintes resultados apresentados na tabela 6.

Tabela 6. Quadro de Análise de Variância

<i>Fatores</i>	<i>Estatística F</i>	<i>p-valor</i>
<i>Calibre</i>	0,69	0,4089
<i>Lado</i>	0,01	0,9425
<i>Calibre*Lado</i>	1,52	0,2205
<i>Local</i>	0,88	0,4159
<i>Calibre*Local</i>	0,83	0,4357
<i>Lado*Local</i>	1,44	0,2396
<i>Calibre*Lado*Local</i>	1,38	0,2546

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o valor médio da Porcentagem de Positividade dos fragmentos não difere entre os dois calibres, independentemente dos outros dois fatores ($p = 0,4089$); assim como não difere entre os fatores avaliados.

O grupo 16G apresentou uma média de percentual de positividade nos fragmentos de 13,06 e o grupo 18G de 10,20 (tabela 7 e figura 12).

Tabela 7. Valores médios de percentual de positividade e Erro Padrão por fator individualmente

<i>Calibre</i>	<i>Lado</i>	<i>Local</i>	<i>Média</i>	<i>Erro Padrão</i>
<i>16 G</i>			13.0667	2.4857
<i>18 G</i>			10.2058	2.3923
	Direito		11.7201	2.0781
	Esquerdo		11.5524	2.0789
		Base	11.4533	1.9528
		Médio	12.7700	1.9528
		Ápice	10.6854	1.9547

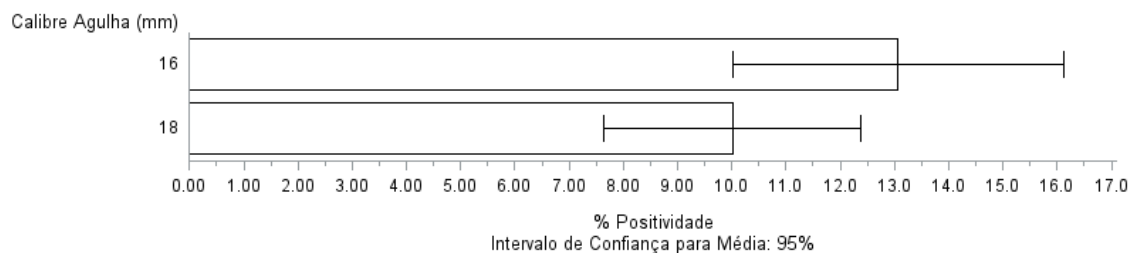


Figura 12. Porcentagem de positividade divididos entre calibre da agulha

Quando avaliadas as porcentagens máximas de acometimento por câncer obtidas em cada fragmento e avaliadas por paciente comparadas entre os calibres da agulha utilizada, observa-se uma tendência a maior porcentagem nos pacientes biopsiados com agulha 16G, ao invés da 18G, com $p: 0,0851$ (Tabela 8).

Tabela 8. Percentual máximo de positividade por paciente

	Calibre Agulha		<i>p</i> -valor
	16 mm	18 mm	
% de Positividade *	33,33±38,29	23,51±32,53	0,0851

* Valores expressos em média \pm desvio padrão

Quando avaliado o resultado do escore de Gleason nos fragmentos, foi inicialmente comparado os escores de baixo grau ISUP I com os graus intermediários e de alto risco ISUP II a V, com relação ao calibre da agulha. Não foi verificada associação significativa entre o calibre da agulha, e local da biópsia, porém houve significância entre os lados ($p: 0,02$) conforme tabela 9.

Tabela 9. Resultado do ajuste do modelo equações de estimação generalizadas.

Fatores	Estatística Qui-quadrado	<i>p</i> -valor
Calibre da Agulha	1,55	0,2065
Lado	4,43	0,0251
Local	0,06	0,9713

Foi verificada uma maior ocorrência de graus ISUP II a V no uso de agulhas 16G (60% dos fragmentos positivos) do que no grupo 18G (47,44% dos fragmentos positivos), porém sem significância estatística (p: 0,21) (tabela 10).

Tabela 10. Porcentagens de ocorrência de Gleason II a V e IC 95 %

<i>Calibre Agulha</i>	<i>Local Lado</i>	<i>% de Ocorrência Gleason II a V</i>	<i>IC 95 %</i>
16		60,00	49,47; 70,52
18		47,44	36,24; 58,63
	Base	53,57	40,37; 66,77
	Meio	55,00	42,28; 67,72
	Ápice	53,19	38,77; 67,61
	Esquerdo	43,02	32,45; 53,60
	Direito	66,23	55,56; 76,91

Nesse estudo, foi verificado que fragmentos retirados do lado direito da próstata apresentam uma chance 2,27 vezes maior de terem valores na escala Gleason classificadas nos graus II a V do que fragmentos retirados do lado esquerdo da próstata.

Na comparação por paciente com relação aos graus ISUP, não houve associação significativa de graus mais avançados de acordo com a agulha utilizada, apesar de o grupo 16G apresentar 76,67% das amostras em graus II a V, e o grupo 18G, 59,09% (Tabela 11).

Tabela 11. Percentual de graus ISUP de acordo com o calibre da agulha.

	<i>Calibre Agulha</i>		
	16 G	18 G	p-valor
Gleason			0,1749
I	7 (23,33)	9 (40,91)	
II, III, IV	23 (76,67)	13 (59,09)	

5. DISCUSSÃO

O presente estudo veio se aprofundar em um campo em que existe uma lacuna na literatura. Apesar de existirem alguns trabalhos mostrando o perfil de segurança de outros calibres de agulha, mantendo níveis equivalentes de complicações como hematúria, hematospermia, enterorragia, tempo e intensidade de dor^{28-30, 32}, apenas um estudo demonstrou parâmetros detalhados da biópsia como o escore de Gleason³² e outro avaliou o número de fragmentos acometidos³¹. Nenhum estudo avaliou o percentual de câncer no fragmento. A maioria dos estudos disponíveis em que são comparados outro calibre de agulha, é feita uma análise da qualidade do fragmento avaliando parâmetros como presença e quantidade de tecido prostático na amostra, tamanho do fragmento ou fragmentação da amostra.

A biópsia de próstata guiada por ultrassonografia é o método padrão ouro no diagnóstico do câncer de próstata³⁰, obtendo material histológico e parâmetros de classificação da doença que permitem traçar uma linha de tratamento, seja conservadora ou observadora; ablativa ou cirúrgica.

É essencial que se obtenha na BP, que é uma técnica de amostragem da próstata, uma amostra de material que seja a mais fidedigna possível do órgão inteiro, de maneira que, caso seja programado qualquer tipo de tratamento, se possa indicá-lo com o maior nível de segurança e confiança possível. É comum e relatado em grandes estudos⁴², que quando é realizada a prostatectomia radical para tratamento do câncer de próstata, exista um sobrestadiamento e sobregradação da peça cirúrgica em relação à biópsia de cerca de 30%, e que os fatores preditores para essa ocorrência sejam o PSA maior, a porcentagem de fragmentos positivos, idade e estágio clínico >T2a.

Considerando os dados demonstrados em outros estudos de que é necessário um maior número de fragmentos para se obter uma amostragem satisfatória da próstata¹³ e de que um tamanho mínimo de fragmento também é necessário para um melhor diagnóstico da próstata²⁷, é razoável questionar se uma maior espessura do fragmento não forneceria melhor diagnóstico da próstata, e mais, se isso poderia inviabilizar ou contraindicar algum tipo de tratamento pelas subcaracterizações do diagnóstico da biópsia.

Em nosso estudo, confirmamos a segurança do uso da agulha de 16G no diagnóstico do câncer de próstata, sendo as taxas de complicações equivalentes às da agulha de calibre padrão e semelhantes às taxas de complicações relatadas em outros estudos³⁰.

Consideramos a randomização satisfatória entre os grupos, visto que todos os parâmetros obtiveram valores semelhantes significativamente, com exceção da idade. Considerando que o valor do PSA entre os grupos apresentou valores semelhantes, não consideramos que um diferencial de três pontos percentuais no valor da idade possa inviabilizar os resultados do trabalho.

Ao comparar esse estudo com outras séries de diagnóstico por biópsia prostática em agulhas 16G e 18G, percebemos uma diferença importante em nossos resultados. Enquanto apresentamos uma taxa de positividade por paciente de 62% e de 43,86% no grupos 16G e 18G respectivamente, Cicione et al (2012)³² demonstraram uma positividade de 29,6% e 30,4% com as agulhas 16G e 18G respectivamente e Durmus et al (2013)³¹ apresentaram uma positividade 38,1% e 38,5% para os mesmos grupos. Isso é corroborado por um PSA total médio de $15,07 \pm 18,95$ ng/mL em nossa série versus um PSA total médio de $7,7 \pm 3,9$ ng/mL na série de Cicione et al (2012) e de $13,2 \pm 11$ ng/mL na de Durmus et al (2013).

Assim percebemos uma população direcionada ao Hospital Universitário de Brasília, com valores de PSA mais altos que outras séries, e com um desvio padrão bem maior. Pacientes *outliers* foram incluídos na avaliação estatística e identificamos pacientes com PSA total de até 773,13 ng/mL, que reflete a nossa realidade diferenciada de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde do Distrito Federal.

Ainda nesse panorama, identificamos uma alta de diagnóstico de tumores de alto grau cISUP (II a V) de 60% no grupo 16G e de 47,44% no grupo 18G, enquanto na série de Durmus et al(2013) cISUP II a V foram encontrados em 9,3% no 16G e em 13,4% no grupo 18G, explicitando uma vez mais a população característica em qual nosso estudo foi conduzido.

Com relação aos resultados oncológicos, nosso trabalho não confirmou a hipótese de mais diagnósticos ou de níveis mais agressivos de tumor com agulha mais calibrosa. No entanto, em todas as variáveis analisadas (positividade por fragmentos, positividade por paciente, percentual de positividade no fragmento e escore de Gleason), observamos uma tendência a maiores taxas com agulha 16G, determinando que o tamanho da população analisada talvez tenha sido subótimo.

Foi estimada então, que em uma suposta amostra de 204 pacientes para cada calibre de agulha (16G e 18G), o estudo teria um poder de 80% para detectar uma diferença clinicamente significativa entre os grupos, assumindo uma diferença média de porcentagem de positividade de 10% e um desvio-padrão ponderado de 35% (considerando os dados desse estudo como piloto), ao nível de significância de 5%. Considerando que no Hospital Universitário de Brasília, realizamos de 4 a 5 biópsias semanais, excetuando-se os feriados e períodos de férias³⁹

do staff responsável e residente, seriam realizadas um total aproximado de 150 a 190 biópsias ao ano, sendo então necessários cerca de 2 anos a mais para se alcançar essa população estimada.

No entanto, uma limitação desse trabalho é não ter o resultado histopatológico produto de uma prostatectomia radical, como volume de tumor e escore de Gleason. Isso nos proporcionaria acessar exatamente se o maior volume de amostragem na biópsia diminuiria o grau de discordância entre a biópsia e o produto de cirurgia radical.

Os resultados oncológicos encontrados foram de certa forma conflitantes em relação a outro trabalho já encaminhado para publicação do mesmo autor³⁷. Não encontramos alterações significativas em relação ao percentual de positividade dos fragmentos ou escores de gleason como Sifuentes e cols (2016), mas conseguimos identificar também que a população utilizada por este autor foi mais selecionada. Naquele estudo, realizado no ano de 2014, foram utilizados apenas pacientes submetidos a primeira biópsia de 12 fragmentos em uma população de atendimentos realizados exclusivamente por convênios das Forças Armadas, com mais amplo acesso aos serviços de saúde e que devem, por obrigação militar, realizar anualmente inspeção de saúde (a qual inclui avaliação de PSA), enquanto estiverem no serviço militar da ativa. Nesse estudo, o PSA total médio da população estudada era de 8,94 ng/mL, contrastando com o estudo atual em que o PSA total médio era de $15,07 \pm 18,95$ ng/mL e todas as biópsias encaminhadas para realização no serviço eram inclusas no trabalho, independentemente de serem a primeira biópsia ou não.

Outros estudos de maior porte são necessários para definir o papel da agulha de 16G no diagnóstico e subcaracterizações do resultado anatomopatológico da biópsia prostática. É necessário que os projetos se foquem na população de destino, com cuidado ao se extrapolar dados de populações específicas para o contexto geral da população.

6. CONCLUSÃO

Esse estudo vem trazer novos questionamentos à prática clínica diária quando se pretende iniciar protocolo de vigilância ativa nos pacientes.

Observamos que quando é utilizada a agulha de 16 Gauge em detrimento da 18 Gauge, na população do Distrito Federal encaminhado pelo Sistema Único de Saúde, nas condições em que foi realizado o presente estudo, é verificada tendência à maior taxa de fragmentos acometidos pelo câncer de próstata, com escores de Gleason mais agressivos e com percentual de acometimento do fragmento maior. Porém, não foi possível determinar diferença estatística entre as amostras.

Confirmamos os achados de outros estudos na literatura que mostraram perfil de segurança semelhante com uso da agulha 16G e níveis de complicações semelhantes entre os grupos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da saúde. Instituto nacional do câncer. Câncer de próstata [internet] [acesso em 22 dez 2018]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata>
2. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen– Based Screening for Prostate Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 154. AHRQ Publication No. 17-05229-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Brasília, 2010. (Série A: Normas e Manuais Técnicos - Cadernos de Atenção Primária, n. 29).
4. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015 Oct 1;137(7):1749-57.
5. Sociedade Brasileira de Urologia [homepage na Internet]. Nota Oficial 2017 – Rastreamento do Câncer de Próstata [acesso em 26 dez 2018]. Disponível em <http://sbu-sp.org.br/noticias/nota-oficial-2017-rastreamento-do-cancer-de-prostata/>
6. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours, 8th ed. [Internet]. Union for International Cancer Control, Wiley-Blackwell; 2016 [Acesso em 02 jan 2019]. Disponível em <https://www.hoofdhalskanker.info/wpavl/wp-content/uploads/TNM-Classification-of-Malignant-Tumours-8th-edition.pdf>

7. Nardi AC, Nardozza Jr. A, Fonseca CEC, Bretas FFH, Truzzi JCCI, Bernardo WM, editores. Diretrizes Urologia – AMB, 1^a ed [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Urologia, Associação Médica Brasileira, 2014 [Acesso em 26 dez 2018]. Disponível em http://sbu-sp.org.br/wp-content/uploads/2016/02/Livro_Diretrizes_Urologia.pdf
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998 Sep 16;280(11):969-74.
9. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol 2016 Feb;40(2):244-52.
10. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Cornford P, De Santis M, et al, members of the EAU – ESTRO – ESUR –SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer [Internet]. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office, 2018 [Acesso em 20 dez 2018]. Disponível em <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>
11. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989 Jul;142(1):71-4; discussion 74-5.
12. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. J Urol 2006 May;175(5):1605-12.

13. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, et al. Optimization of Initial Prostate Biopsy in Clinical Practice: Sampling, Labeling and Specimen Processing. *J Urol* 2013 Jun;189(6):2039-46.
14. Goyal KG, Ebel JJ, Sedique SA, Sharp DS, Zynger DL. Urologist's Impact on Needle Core Prostate Biopsy Histopathologic Variables within a Single Institution. *Urology* 2016 Jun;92:70-4.
15. Cussans A, Somani BK, Basarab A, Dudderidge TJ. The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. *BJU Int* 2016 May;117(5):725-31.
16. Roberts MJ, Scott S, Harris PN, Naber K, Wagenlehner FME, Doi SAR. Comparison of fosfomycin against fluoroquinolones for transrectal prostate biopsy prophylaxis: an individual patient-data meta-analysis. *World J Urol* 2018 Mar;36(3):323-330.
17. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol* 2002 May;41(5):508-14; discussion 514.
18. Nazir B. Pain during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy and the role of periprostatic nerve block: what radiologists should know. *Korean J Radiol* 2014 Sep-Oct;15(5):543-53.
19. Satasivam P, Thomas R, Rao K, Jack GS, Lawrentschuk N, Bolton DM. Fragmentation of transrectal ultrasound-guided biopsy cores is influenced by the method of specimen retrieval. *Urology* 2014 Mar;83(3):622-5.

20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 3.2016. [Internet]. [Acesso em 15 dez 2018]. Disponível em: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/prostate.pdf>.
21. Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, et al. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2010 Dec;58(6):851-64.
22. Deliktas H, Sahin H, Cetinkaya M, Dere Y, Erdogan O, Baldemir E. Does core length taken per cc of prostate volume in prostate biopsy affect the diagnosis of prostate cancer? *Clin Genitourin Cancer* 2016 Aug;14(4):e387-91.
23. Öbek C, Doğanca T, Erdal S, Erdoğan S, Durak H. Core length in prostate biopsy: size matters. *J Urol* 2012 Jun;187(6):2051-5.
24. Sanches BCF, Lalli AL, Azal Neto W, Billis A, Reis LO. Are 10-, 10–12-, or > 12-mm prostate biopsy core quality control cutoffs reasonable? *World J Urol* 2018 Jul;36(7):1055-1058.
25. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, Jones GL, Mishler BA, Qian J, et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002 May;59(5):698-703.
26. Reis LO, Sanches BC, de Mendonça GB, Silva DM, Aguiar T, Menezes OP, et al. Gleason underestimation is predicted by prostate biopsy core length. *World J Urol* 2015 Jun;33(6):821-6.

27. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, Raspollini MR, Van Leenders GJ, Pihl CG, et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch* 2013 Sep;463(3):367-77.
28. Norberg M, Busch C, Stavinoha J, Scardino PT, Magnusson A. Transrectal ultrasound-guided core biopsies of the prostate. A comparison between the standard 1.2-mm needle and three thinner needles. *Acta Radiol* 1994 Sep;35(5):463-7.
29. Inal GH, Oztekin VC, Uğurlu O, Kosan M, Akdemir O, Cetinkaya M. Sixteen gauge needles improve specimen quality but not cancer detection rate in transrectal ultrasound-guided 10-core prostate biopsies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11(3):270-3.
30. McCormack M, Duclos A, Latour M, McCormack MH, Liberman D, Djahangirian O, et al. Effect of needle size on cancer detection, pain, bleeding and infection in trus-guided prostate biopsies: a prospective trial. *Can Urol Assoc J* 2012 Apr;6(2):97-101.
31. Durmus T, Goldmann U, Baur AD, Huppertz A, Schwenke C, Hamm B, et al. MR-guided biopsy of the prostate: comparison of diagnostic specimen quality with 18G and 16G biopsy needles. *Eur J Radiol*. 2013 Dec;82(12):e749-54.
32. Cicione A, Cantiello F, De Nunzio C, Tubaro A, Damiano R. Prostate biopsy quality is independent of needle size: a randomized single-center prospective study. *Urol Int*. 2012;89(1):57-60.
33. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* 2007 Dec;52(6):1560-3.

34. Briganti A, Fossati N, Catto JWF, Cornford P, Montorsi F, Mottet N, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer: the european association of urology position in 2018. *Eur Urol* 2018 Sep;74(3):357-368.
35. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and longer- term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015 Oct 20;33(30):3379-85.
36. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015 Jan 20;33(3):272-7.
37. Sifuentes, VN. Avaliação comparativa dos resultados anatomopatológicos e morbidade quando utilizados diferentes calibres de agulha na biópsia prostática guiada por ultrasonografia. Brasília. Trabalho de Conclusão de Curso [Residência Médica em Urologia] - Hospital das Forças Armadas; 2016.
38. Bruinsma SM, Bangma CH, Carroll PR, Leapman MS, Rannikko A, Petrides N, et al. Active surveillance for prostate cancer: a narrative review of clinical guidelines. *Nat Rev Urol* 2016 Mar;13(3):151-67.
39. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, et al. A decade of active surveillance in the PRIAS study: an update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol* 2016 Dec;70(6):954-960.
40. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. IBGE – Projeção da população [Acessado em 01 jul 2017]. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>

41. Collet, D. Modelling survival data in medical research. 2nd Ed. Chapman and Hall/CRC; 2003.
42. Yang DD, Mahal BA, Muralidhar V, Nezolosky MD, Vastola ME, Labe SA, et al. Risk of upgrading and upstaging among 10 000 patients with gleason 3 + 4 favorable intermediate-risk prostate câncer. Eur Urol Focus 2017 Jun 17. pii: S2405-4569(17)30148-7.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO I – CRONOGRAMA

Atividades	Nov/16 – Fev/17	Fev/17 - Set/17	Out/17 - Dez/18	Dez/18- Jan/18	Fev/19
Revisão Bibliográfica	X	X			
Submissão ao CEP		X			
Aquisição dos dados			X	X	
Processamento de dados				X	
Redação do artigo				X	
Formatação e defesa da dissertação					X

8.2. ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O senhor está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa em nível de Mestrado: AVALIAÇÃO CLÍNICA E RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA PROSTÁTICA GUIADA POR ULTRASSOM COM AGULHAS DE DIFERENTES CALIBRES: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO de responsabilidade do pesquisador Dr. Vitor Nogoceke Sifuentes.

O objetivo desta pesquisa é: de avaliar as diferenças nos resultados anatomopatológicos encontrados em biópsias prostáticas realizadas com diferentes calibres de agulha em pacientes em investigação para o câncer de próstata. Até o momento, não existe calibre ideal de agulha para realizar biópsias prostáticas, que é o único método de diagnóstico do câncer de próstata e essa escolha depende de cada serviço. Neste estudo serão utilizados dois calibres diferentes de agulha e o calibre da agulha utilizado em cada paciente será escolhido mediante sorteio.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação ocorrerá no procedimento de biópsia prostática realizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB) com duração de cerca de 30 minutos e em duas consultas após o procedimento com duração de cerca de 10 minutos cada. Uma consulta após 7 dias e outra após 30 dias do procedimento de biópsia, que já ocorre de rotina mesmo sem participar de estudo. Informamos que o(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração, porém qualquer despesa extra que porventura o estudo demandar ao paciente, será custeada pelo pesquisador. Tais procedimentos não trarão nenhum tipo de risco adicional a sua saúde e não haverá qualquer prejuízo ao diagnóstico e posterior conduta clínica qualquer que seja o calibre de agulha utilizado, e os benefícios de sua participação serão uma melhor definição na comunidade acadêmica mundial, no diagnóstico do câncer de próstata.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida ou necessitar qualquer assistência em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr(a). Vitor Sifuentes, no HUB, telefone: (61) 98303-6776, no horário: Segunda a sexta-feira de 8h – 12h.

O projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1918, do e-mail cepfm@unb.br ou presencial entre 8-12h e 13-16h.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura _____

Pesquisador Responsável (Nome e assinatura) _____

Brasília, ____ de _____ de ____.

8.3. ANEXO III – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNB.

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO CLÍNICA E RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA PROSTÁTICA GUIADA POR ULTRASSOM COM AGULHAS DE DIFERENTES CALIBRES: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO

Pesquisador: Vitor Nogoceke Sifuentes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 70981817.5.0000.5558

Instituição Proponente: Hospital Universitário de Brasília - HUB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.306.638

Apresentação do Projeto:

Vide parecer anterior.

Objetivo da Pesquisa:

Vide parecer anterior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisador responsável reapresenta o projeto com correção das pendências apontadas no TCLE. Apesar de que as informações detalhadas referentes ao procedimento, suas possíveis complicações, além das medicações a serem prescritas constarão do termo de consentimento do procedimento em si a ser realizado no HUB, e que deverá ser assinado pelo paciente independentemente da pesquisa, recomenda-se que também sejam colocados no TCLE, bem como assegurado que os pacientes serão devidamente avaliados se necessário for.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados o projeto detalhado; o projeto inserido na Plataforma e o TCLE.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.306.638

Recomendações:

Inserir as informações acima no TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de um projeto de pesquisa que visa à dissertação de mestrado do pesquisador responsável. O parecer é pela aprovação, salvo melhor juízo do CEP-FM.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na 7ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2017. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado. Vide recomendações.

De acordo com a Resolução 466/2012-CONEP/CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.-2.d, este Comitê chama a atenção da obrigatoriedade de envio do relatório parcial semestral e final do projeto de pesquisa através de Notificação na Plataformabrasil, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_851136.pdf	17/09/2017 21:29:02		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2.doc	17/09/2017 21:28:39	Vitor Nogoceke Sifuentes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_de_pesquisa.docx	17/09/2017 21:28:10	Vitor Nogoceke Sifuentes	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Paulo_Goncalves_de_Oliveira.pdf	09/08/2017 17:33:32	Vitor Nogoceke Sifuentes	Aceito
Orçamento	Planilha_orcamentaria.doc	10/07/2017 13:18:00	Vitor Nogoceke Sifuentes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_concordancia_HUB.pdf	10/07/2017 12:58:08	Vitor Nogoceke Sifuentes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_concordancia.pdf	10/07/2017 12:56:51	Vitor Nogoceke Sifuentes	Aceito
Brochura Pesquisa	Resumo_do_projeto.docx	12/06/2017 22:05:48	Vitor Nogoceke Sifuentes	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1918

E-mail: cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.306.638

Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_responsabilidade.pdf	12/06/2017 21:57:48	Vitor Nogoceke Sifuentes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_encaminhamento.pdf	12/06/2017 21:57:20	Vitor Nogoceke Sifuentes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Plat_Brasil.pdf	12/06/2017 21:56:22	Vitor Nogoceke Sifuentes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 29 de Setembro de 2017

Assinado por:

**Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)**

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

8.4. ANEXO IV – FICHA DE DADOS

Prontuário:	Nome Completo:
Dt Nascimento:	Naturalidade:
Idade:	Tel:
Grau de instrução: 1º grau / 2º grau / 3º grau	
CaP na família: Sim / Não	Comorbidades:
Tabagismo: Sim / Não	Carga tabágica:
At Física: Sim / Não	Qto?:
Uso de medicação: Antihipertensivos / Finasterida / Dutasterida / a-bloq	
PSA: total:	Livre: R:
TR:	
Dt Biópsia:	Calibre agulha:
Tamanho:	
Nódulos:	
7º PO	
Febre: Sim / Não	Qtdos dias?
Hematúria: Sim / Não	Qtdos dias?
Hematospermia: Sim / Não	Qtdos dias?
Enterorragia: Sim / Não	Qtdos dias?
Dor: Sim / Não	Qtdos dias? Escala (0-10)
Medicação:	
30º PO	
Febre: Sim / Não	Qtdos dias?
Hematúria: Sim / Não	Qtdos dias?
Hematospermia: Sim / Não	Qtdos dias?
Enterorragia: Sim / Não	Qtdos dias?
Dor: Sim / Não	Qtdos dias? Escala (0-10)
Medicação:	

Resultado AP: positivo / Negativo / ASAP

Fragmentação: 1 / 2 / 3 / 4

Fragmentos positivos: 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 7 / 8 / 9 / 10 / 11 / 12

Tamanho fragmentos:

% positividade em cada fragmento:

Gleason:

8.5. ANEXO V - PLANILHA DE ORÇAMENTO

Item	Quantidade	Valor Un.	Total	Fonte de recurso
Ultrasonografia prostática	100	R\$24,20*	R\$2.420,00	HUB
Biópsia prostática >8 fragmentos	100	R\$92,38*	R\$9.238,00	HUB
Lidocaína 2% sem vasoconstritor	100	R\$6,92*	R\$692,00	HUB
Agulha de biópsia 16G	50	R\$89,00**	R\$4.450,00	Pesquisador
Agulha para anestesia guiada	100	R\$50,00**	R\$5.000,00	Pesquisador
Resma de papel A4	3	R\$15,00	R\$45,00	Pesquisador
Impressão de TCLE	100	R\$0,20	R\$20,00	Pesquisador
Impressões diversas	100	R\$0,20	R\$20,00	Pesquisador
Análise estatística terceirizada	1	R\$3.000,00	R\$3.000,00	Pesquisador
TOTAL			R\$29.335,00	Misto


* Fonte: SIGTAP – Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. Sigtap.datasus.gov.br

** Fonte: Orçamento realizado pela empresa Ecomed®

8.6. ANEXO VI - CONFLITOS DE INTERESSE

O autor e os apoiadores desse projeto declaram não haver conflito de interesse na execução do mesmo. Todos os materiais não disponíveis de rotina no HUB foram adquiridos pessoalmente pelo autor desse trabalho de acordo com o Anexo V.

8.7. ANEXO VII – ARTIGO ENCAMINHADO PARA PUBLICAÇÃO

**THE JOURNAL of UROLOGY**
Official Journal of the American Urological Association
www.jurology.com

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

emEditorial Manager
Role: Author Username: vitorms


Submissions Being Processed for Author Vitor Nogoceke Sifuentes, M.D.

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	JU-19-135	Can active surveillance be safely indicated based on 18-gauge needle biopsies? Comparative analysis of prostate biopsies using 16- vs 18-gauge needles	Jan 16, 2019	Jan 16, 2019	With Editor

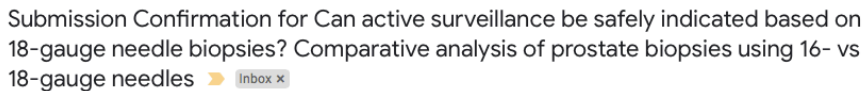
Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.


<< Author Main Menu

 Gmail

Search mail

5 of 1,353 < > Pt ⚙



 Journal of Urology <em@editorialmanager.com>
to me

1:03 PM (8 hours ago) ★ ↶ ⋮

Dear Dr. Sifuentes:

Your manuscript entitled Can active surveillance be safely indicated based on 18-gauge needle biopsies? Comparative analysis of prostate biopsies using 16- vs 18-gauge needles has been received by *The Journal of Urology*.

You will be notified of the manuscript number once an Editor has been assigned. You will be able to check on the status of your paper by logging into Editorial Manager as an Author at <https://www.editorialmanager.com/ju/>.

The Editor will notify you of a decision within the next 4-6 weeks.

Thank you for submitting your manuscript to *The Journal of Urology*.

Sincerely yours,

Publications Administrator
The Journal of Urology

In compliance with data protection regulations, please contact the publication office if you would like to have your personal information removed from the database.

↶ Reply

➦ Forward

Vitor

No recent chats
[Start a new one](#)